

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 793 693
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)
(21) N° d'enregistrement national : 99 06435
(51) Int Cl⁷ : A 61 L 27/40, A 61 F 2/06, A 61 L 27/34

(12)

DEMANDE DE CERTIFICAT D'UTILITE

A3

(22) Date de dépôt : 18.05.99.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : BULETTE MARTINE — FR, CURTIL ANNIE — FR et VILLARD FRANCOISE — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 24.11.00 Bulletin 00/47.

(56) Les certificats d'utilité ne sont pas soumis à la procédure de rapport de recherche.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés : Certificat d'utilité résultant de la transformation volontaire de la demande de brevet déposée le 18/05/99.

(72) Inventeur(s) : BULETTE MARTINE, CURTIL ANNIE et VILLARD FRANCOISE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET LAURENT ET CHARRAS.

(54) PROTHESE VASCULAIRE IMPREGNEE PAR UN BIOPOLYMER D'ORIGINE VEGETALE OU BACTERIENNE ET PROCEDE POUR LA REALISATION D'UNE TELLE PROTHESE.

(57) Cette prothèse vasculaire est constituée d'une base textile ou non, imprégnée d'un matériau susceptible de lui conférer des propriétés d'étanchéité, notamment vis à vis du sang, le matériau d'imprégnation étant constitué par un bio-polymère d'origine végétale ou bactérienne

L'invention concerne également le procédé de réalisation de l'étanchéification d'une telle prothèse.

FR 2 793 693 - A3



PROTHESE VASCULAIRE IMPREGNEE PAR UN BIOPOLYMER
E D'ORIGINE VEGETALE OU BACTERIENNE ET PROCEDE POUR LA
REALISATION D'UNE TELLE PROTHESE.

5 L'invention concerne une prothèse vasculaire destinée, de manière connue, à remplacer ou à poncer (« by pass ») des vaisseaux ou des segments de vaisseaux sanguins, veines ou artères.

10 L'invention concerne spécifiquement de telles prothèses imprégnées d'un matériau propre à leur conférer une certaine étanchéité, par rapport au sang circulant.

15 Les prothèses vasculaires sont traditionnellement réalisées en un matériau textile, tissé ou tricoté, typiquement réalisé en polyester et notamment en polyterephthalate d'éthylèneglycol (Dacron : marque déposée). De la sorte, et compte-tenu de ce mode de fabrication, ces prothèses présentent une certaine porosité, susceptible d'engendrer des pertes lorsque la prothèse est mise en charge, c'est à dire dès son implantation, donc des pertes de sang importantes.

20 D'autres prothèses vasculaires, aujourd'hui connues, sont réalisées en polytétrafluoroéthylène (TEFLON : marque déposée), et présentent également au niveau de leur suture, des zones de porosité, présentant les mêmes inconvénients.

25 Afin de résoudre les problèmes inhérents à cette porosité, il a été proposé d'enduire ces prothèses de collagène, d'albumine, ou de gélatine. Si une telle enduction ou une telle imprégnation est susceptible de conférer l'étanchéité recherchée, en revanche, le matériau ainsi enduit présente de graves inconvénients liés aux risques d'introduction de substances animales, et notamment de protéines, au sein de l'organisme, notamment par le biais du torrent circulatoire.

30 Il s'agit du risque viral, ou de manière plus générale, des conséquences liées à l'introduction d'agents infectieux, par exemple de type prions. Il s'agit en outre des risques allergéniques.

35 Afin de s'affranchir de cet inconvénient majeur, l'invention propose des prothèses vasculaires du type en question, dont l'étanchéité est assurée par imprégnation à base d'un biopolymère d'origine végétale ou bactérienne, de nature polysaccharidique.

Le choix particulier de ce matériau d'imprégnation permet ainsi de s'affranchir de manière absolue de tout risque d'introduction de substances d'origine animale et notamment de protéines et d'agents infectieux à l'intérieur de l'organisme, et de fait, des conséquences délétères éventuelles, telles qu'infections ou allergies.

5

Le choix spécifique d'un polysaccharide en tant que matériau d'imprégnation, permet non seulement d'obtenir le résultat mentionné précédemment, mais d'autre part, de mettre en œuvre un matériau résorbable et biocompatible, susceptible donc d'être totalement éliminé dans un délai maximum de trois mois par l'organisme, et remplacé de la sorte par du tissu naturel qui va encapsuler les matériaux synthétiques constitutifs de la prothèse proprement dite.

10 Ce biopolymère polysaccharidique présente en effet un certain nombres de propriétés spécifiques révélées dans le cadre de sa mise en œuvre en tant que matériau d'imprégnation. Il s'agit tout d'abord de propriétés physico-chimiques, et notamment :

- rhéologiques : les thixotropies et viscosités de ces biopolymères permettent d'optimiser l'enduction de la prothèse, et permettent en outre une bonne tenue de l'enduction à celle-ci après réhydratation ;
- mécaniques : Après réhydratation, on observe le gonflement du biopolymère, permettant de la sorte de boucher les pores du tissu de base constitutif de la prothèse. En outre, ces biopolymères, qui développent une certaine souplesse à l'état sec, sont tout à fait compatibles avec la déformabilité indispensable de la prothèse ;
- réticulabilité : la résistance de l'enduction ou de l'imprégnation à la dégradation peut être augmentée par le biais de réactions de réticulation douces avec par exemple, le glutaraldéhyde ou un autre polymère (par exemple alginate + poly L Lysine, alginate + chitosan) ;
- stérilisabilité : la prothèse enduite ou imprégnée de biopolymères polysaccharidiques peut être stérilisée selon les méthodes traditionnelles (rayonnement - oxyde d'éthylène) sans perte de propriétés ;
- hydrosolubilité ;
- filtrabilité des solutions (filtration submicronique, ultrafiltration).

Il s'agit ensuite de propriétés biologiques déjà mentionnées de biocompatibilité et de résorbabilité, mais également de bioactivité, à savoir la stimulation des cellules impliquées dans la reconstruction tissulaire (cellules interstitielles dont fibroblastes ou cellules musculaires lisses vasculaires, cellules immunes dont macrophages, cellules de recouvrement dont cellules endothéliales) par les polysaccharides et donc leur capacité à favoriser la colonisation des matériaux supports par les tissus. Cette propriété idéale permet une véritable intégration de la prothèse par l'organisme hôte.

A titre surabondant, la mise en œuvre de biopolymères polysaccharidiques permet de réduire les coûts de mise à disposition d'une telle prothèse.

5 Avantageusement, on choisit comme biopolymère un sel d'acides polyuroniques. Parmi ceux-ci, l'ester d'alginate se révèle tout à fait performant.

L'invention concerne également le procédé de réalisation de cette prothèse par imprégnation.

10 Selon une première version de l'invention, ce procédé consiste à tremper la prothèse vasculaire après sa réalisation dans une solution aqueuse du polymère polysaccharidique, et par exemple dans une solution aqueuse d'ester d'alginate, telle qu'une solution à 3% de Propylène Glycol Alginate (grade L 25 A/H)

15 Selon une seconde version de l'invention, cette imprégnation s'effectue par pulvérisation d'une solution aqueuse du polymère polysaccharidique, et par exemple d'une solution aqueuse à 3% d'un sel de chitosan (lactate, carboxybutyrate,).

20 Il va être décrit plus en détail la prothèse vasculaire conforme à l'invention et son mode de réalisation. Bien entendu, il ne sera pas décrit précisément le mode de fabrication de la prothèse elle-même, que celle-ci soit de constitution textile ou non, attendu que ce mode est parfaitement connu de l'homme de métier.

25 Cette description va être réalisée à l'appui des figures annexées, données à titre indicatif et non limitatif.

La figure 1 est une représentation schématique en section d'une étape de trempage d'une prothèse vasculaire, dont la figure 2 est une vue d'une autre forme de réalisation.

La figure 3 est une représentation schématique latérale d'une étape d'imprégnation d'une prothèse vasculaire par pulvérisation.

30 Dans le cadre d'une prothèse textile, tissée ou tricotée, on choisit comme base de fibres ou de filaments du DACRON®, c'est à dire du polyterephthalate d'éthylèneglycol. On dispose ainsi d'une prothèse présentant les caractéristiques mécaniques et physiques requises, notamment en termes de souplesse, de capacité à l'éirement et de résistance, compatibles avec l'objectif recherché et dont le coût de production s'avère relativement réduit.

35 Ces prothèses vasculaires se présentent sous la forme d'un tube creux, dont la longueur est choisie par le praticien lors de son intervention, et dont la nature textile, tissée ou tricotée, ou non textile, est fonction de la nature du vaisseau sanguin à prothésier.

Dans sa forme non textile, cette prothèse est constituée d'un tube, par exemple réalisée en TEFILON® expansé (e-PTFE).

5 Selon une première forme de réalisation de l'invention, l'étape d'étanchéification de la prothèse vasculaire est obtenue par trempage de celle-ci dans une solution aqueuse à 1% de hyaluronate de sodium, c'est à dire d'un polysaccharide d'origine bactérienne, tel que commercialisé par CONTIPRO, JAVENECH ou DISATEC. La prothèse (1) est réalisée en DACRON®, présente une longueur de 150 mm et un diamètre de 30 mm. Seule l'une des faces, avantageusement la face externe de la prothèse vasculaire, est imprégnée. Pour 10 ce faire, on insère la prothèse vasculaire sur un mandrin (3) de dimensions appropriées, dont les deux extrémités disposent de moyens de serrage, évitant ainsi toute imprégnation de la face interne de la prothèse.

15 Selon un autre exemple, on plonge ladite prothèse dans une solution aqueuse à 2% de carboxyméthyl cellulose sodique, telle que commercialisée par ARNAUD sous la marque déposée CEKOL 4000, ou encore par HERCULES.

20 Selon une variante de l'invention, on ne procède qu'à l'imprégnation partielle de la prothèse, en la trempant que selon l'une de ses génératrices dans le bain de solution aqueuse polysaccharidique. Pour ce faire, on monte la prothèse (1) munie de ses deux mandrins de bouchage (3) sur un axe de rotation horizontal (4), tel que représenté sur la figure 2.

25 Afin d'être rendue stérile, la solution aqueuse du polysaccharide peut subir une filtration submicronique, afin de diminuer la biocharge initiale de la prothèse, avant stérilisation finale. A l'issue de l'étape de trempage, qu'il s'agisse d'une immersion totale ou partielle, on procède tout d'abord à une étape d'égouttage, puis à une étape de séchage en soumettant la prothèse ainsi imprégnée à un courant d'air chaud (40 - 45 °C), avantageusement filtré à 99,999 %, et donc sous conditions stériles.

30 Selon une autre forme de réalisation de l'invention illustrée avec la figure 3, on imprègne la prothèse (1) avec une solution aqueuse polysaccharidique par pulvérisation de ladite solution au moyen de buses (5), ladite prothèse étant montée par le biais de l'un des mandrins de bouchage (3) sur un axe rotatif (4). Avantageusement, cet axe est vertical et 35 les buses latérales, de sorte qu'après pulvérisation, on s'affranchit de l'étape d'égouttage, et l'on passe directement à l'étape de séchage dans les conditions précédemment décrites.

La solution mise en œuvre est :

- du lactate de chitosan (tel que commercialisé par SADUC) en solution aqueuse à 5% ;
- du Propylène Glycol Alginate L25 A/H (tel que commercialisé par DISATEC) en solution aqueuse à 3% ;
- 5 • de la pectine (grade USP) en solution aqueuse à 2%, telle que commercialisée par DANISO ou HERCULES.

A titre purement illustratif et non limitatif, les polysaccharides suivant peuvent également être mis en œuvre dans le cadre de la présente invention :

- 10 • sels de l'acide polysialique ;
- chondroïtine ;
- curdlane ;
- pullulane ;
- cellulose ether ;
- 15 • xanthane ;
- gellane ;
- amidon ;
- dextran ;
- CM Glucane.

20 Les polysaccharides se présentent sous différentes formes (sels, éthers ou esters par exemple). Ainsi que déjà dit, le matériau d'imprégnation choisi peut être un ester d'alginate de sodium, c'est à dire un ester d'un acide polyuronique. Les acides polyuroniques sont obtenus à partir de végétaux (plantes, bois) ou de bactéries, ou sous la forme d'alginate de sodium, c'est à dire de sel sodique d'acide polyuronique $[C_6H_8O_6]_n Na^+$. Cet alginate est avantageusement obtenu à partir d'algues.

30 Les essais réalisés avec une telle prothèse ainsi étanchéifiée se sont montrés concluants, puisqu'on aboutit à une annulation totale ou quasi-totale des fuites et autres pertes de sang lorsque la prothèse est mise en charge.

Par ailleurs, la mise en œuvre du matériau d'imprégnation décrit permet d'aboutir à l'encapsulation de la prothèse vasculaire dans un délai compris en moyenne entre 7 et 14 jours. Les polysaccharides favorisent cette encapsulation, ainsi que déjà dit précédemment. La structure de cette capsule peut en outre être améliorée par le choix dudit polysaccharide, et par exemple, en faisant appel à l'ascorbate de chitosan, cet anion étant connu pour favoriser la synthèse de la matrice extra-cellulaire.

Les polysaccharides peuvent avantageusement servir de matrice à des molécules bioactives fragiles et hydrosolubles, comme des antioxydants (exemple : ALISTINE de chez EXSYMOL) ou des régénérateurs tissulaires (exemple : ALGISIUM ou ASCORBOSILANE de chez EXSYMOL). Le matériau peut aussi incorporer des facteurs 5 de croissance, dont l'activité favorisera la migration des cellules endothéliales sur la face interne de la prothèse ou permettra la jonction de la face endothéliale interne et fibreuse externe au sein des pores du textile.

En outre, la mise en œuvre d'un tel matériau d'imprégnation favorisant l'hémostase 10 prothétique et la reconstruction tissulaire, aboutit à une guérison plus rapide du malade.

Pour terminer, l'origine non protéique du matériau d'étanchéification permet d'assurer une totale innocuité de la prothèse, tant vis à vis des virus que vis à vis des agents infectieux non conventionnels, tels que les prions, lui conférant une sécurité d'utilisation 15 élevée. En outre, on s'affranchit des risques allergiques, puisqu'aucun des constituants mis en œuvre n'est d'origine protéique.

Enfin, comme déjà dit, la nature de ces composants permet de réduire significativement les coûts de mise à disposition d'une telle prothèse vasculaire.

REVENDICATIONS

1. Prothèse vasculaire constituée d'une base textile ou non, imprégnée d'un matériau susceptible de lui conférer des propriétés d'étanchéité, notamment vis à vis du sang, 5 *caractérisée* en ce que le matériau d'imprégnation est constitué par un bio-polymère d'origine végétale ou bactérienne.
2. Prothèse vasculaire selon la revendication 1, *caractérisée* en ce que le biopolymère est un polysaccharide. 10
3. Prothèse vasculaire selon la revendication 2, *caractérisée* en ce que le biopolymère est un dérivé d'un polysaccharide, tel qu'un sel, un éther, un ester, choisi dans le groupe comprenant les acides polyuroniques, la chondroïtine, la pectine, le chitosan, le curdlane, le pullulane, les celluloses, le xanthane, le hyaluronane, le glucane, 15 l'alginate, le gellane, l'amidon et le dextrane.
4. Prothèse vasculaire selon l'une des revendications 1 à 3, *caractérisée* en ce que la base est un textile tissé ou tricoté, notamment en polyester. 20
5. Prothèse vasculaire selon l'une des revendications 1 à 3, *caractérisée* en ce que la base est une nappe réalisée en polytétrafluoroéthylène expansé - e - PTFE.
6. Procédé pour la réalisation de l'étanchéification d'une prothèse vasculaire, 25 *caractérisé* en ce qu'il consiste à tremper totalement ou partiellement la base textile ou non constitutive de la prothèse dans une solution aqueuse d'un biopolymère d'origine végétale ou bactérienne, puis à soumettre la base ainsi imprégnée à une phase de séchage en atmosphère stérile.
7. Procédé pour la réalisation de l'étanchéification d'une prothèse vasculaire, 30 *caractérisé* en ce qu'il consiste à pulvériser une solution aqueuse d'un biopolymère d'origine végétale ou bactérienne sur la base constitutive de la prothèse, puis à soumettre la base ainsi imprégnée à une phase de séchage en atmosphère stérile.
8. Procédé pour la réalisation de l'étanchéification d'une prothèse vasculaire selon la 35 revendication 7, *caractérisé* en ce que la pulvérisation s'effectue sur la face externe seulement de ladite prothèse.

9. Procédé pour la réalisation de l'étanchéification d'une prothèse vasculaire selon l'une des revendications 6 à 8, *caractérisé* en ce que la concentration du biopolymère polysaccharidique dans la solution aqueuse est comprise entre 1 et 5% en poids.

1/1

FIG.1

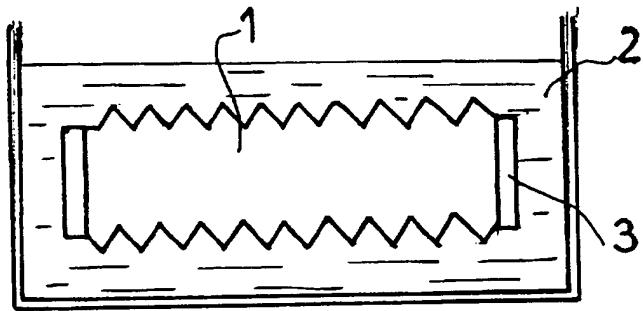


FIG. 2

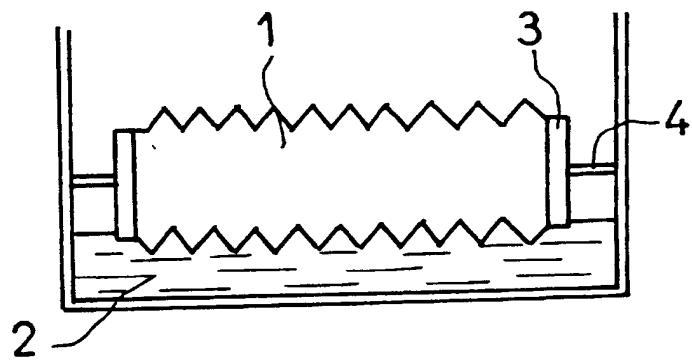


FIG. 3

